

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-277975

(43)Date of publication of application : 24.10.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 9/08

A61K 9/70

A61K 45/00

(21)Application number : 06-247452

(71)Applicant : POLA CHEM IND INC

(22)Date of filing : 13.10.1994

(72)Inventor : IJUIN TOMOKO  
SUZUKI HIROYUKI

(30)Priority

Priority number : 06 18780    Priority date : 16.02.1994    Priority country : JP

## (54) SKIN EXTERNAL PREPARATION

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a skin external preparation capable of reserving an antimycotic agent at high concentrations for a long time, e.g. in high efficiency within the stratum corneum, thus greatly beneficial to the treatment of mycosis.

CONSTITUTION: This skin external preparation comprises 1-5wt.% of at least two kinds of film-forming agents, 1-10wt.% of water, 2.2-25wt.% of a plasticizer, 0.1-5wt.% of an antimycotic agent, and 50-95wt.% of an alcohol, with the weight ratio of the plasticizer to the film-forming agents being 2.2-5.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

13.03.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7 - 2 7 7 9 7 5

(43) 公開日 平成 7 年 (1995) 10 月 24 日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/415	AD Z			
	ADA			
9/08	M			
9/70	3 8 8			
45/00				
審査請求	未請求	請求項の数 6	OL	(全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平 6 - 247452

(22) 出願日 平成 6 年 (1994) 10 月 13 日

(31) 優先権主張番号 特願平 6 - 18780

(32) 優先日 平 6 (1994) 2 月 16 日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000113470  
ポーラ化成工業株式会社  
静岡県静岡市弥生町 6 番 48 号

(72) 発明者 伊集院 朋子  
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 鈴木 啓之  
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町 560 ポーラ  
化成工業株式会社戸塚研究所内

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外 3 名)

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【構成】 2 種以上の被膜形成剤 1 ~ 5 重量%、水 1 ~ 1 0 重量%、可塑剤 2 . 2 ~ 2 5 重量%、抗真菌剤 0 . 1 ~ 5 重量% 及びアルコール 5 0 ~ 9 5 重量% を含有し、且つ可塑剤の被膜形成剤に対する割合が重量比で 2 . 2 ~ 5 である皮膚外用剤。

【効果】 本発明の皮膚外用剤は、抗真菌剤を高濃度に且つ長時間、即ち極めて効率的に、角質層内に貯留させることができるので、真菌症の治療に大変有益なものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 2種以上の被膜形成剤1～5重量%、水1～10重量%、可塑剤2.2～2.5重量%、抗真菌剤0.1～5重量%及びアルコール50～95重量%を含有し、且つ可塑剤の被膜形成剤に対する割合が重量比で2.2～5であることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 上記被膜形成剤がエチルセルロース、ポリビニルブチラート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー、メタアクリル酸ジエチルアミノエチルメタアクリル酸メチルコポリマー、メタアクリル酸エチルメタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタアクリル酸メチルメタアクリル酸ブチルメタアクリル酸ジエチルアミノエチルコポリマー、メタアクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸エチルメタアクリル酸メチルメタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタアクリル酸メチルアクリル酸エチルコポリマーから選ばれる2種以上である請求項1記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 上記可塑剤がアジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、グリセリルモノオレート、クエン酸トリエチルから選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 上記抗真菌剤がクロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾール、ピロールニトリン、トルナブテート、ピフマシ、トリコマイシン、シクロピロクスオクラミン、エキサラミド、ハロプロジンから選ばれる1種又は2種以上である請求項1記載の皮膚外用剤。

【請求項5】 上記アルコールがエタノール及び/又はイソプロパノールである請求項1記載の皮膚外用剤。

【請求項6】 上記被膜形成剤としてエチルセルロース1～4重量%及びメタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー0.1～1重量%、水1～10重量%、可塑剤2.5～2.5重量%、上記抗真菌剤としてクロトリマゾール0.1～2重量%、上記アルコールとしてエタノール50～95重量%を含有する請求項1記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は皮膚外用剤に関し、更に詳しくは皮膚真菌症治療用の皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 水虫に代表される皮膚真菌症は、罹患者数が多く、しかも治癒しにくいので隠れた大きな社会問題であるといわれている。この疾病が治癒しにくい理由は、病原菌の存在場所が角質層内であるため、薬物が浸透しにくく、また浸透してもすぐに角質層を通過して血中へ移行してしまうため、角質層内に薬物が貯留せず、薬物の治療効果が発揮しにくいことにあるといわれてい

る。かかる状況のもとに、角質層内の薬物濃度を上昇させる試みが、多くの人によって為されてきている。例えば、薬物と相溶性の良い溶解媒体に薬物を溶解させることにより、薬物の皮膚内への浸透を促進したり、プασター等の閉塞機材を用いて皮膚を閉塞することによって薬物が皮膚に浸透する効果を高めたり、薬物に被膜形成剤を配合し、薬物を含んだ被膜を皮膚上に形成させることにより、薬物の皮膚内への浸透を高めたりする試みが為されてきた。

【0003】 しかしながら、薬物と相溶性の良い溶解媒体は往々にして揮発性が高く、従ってこれを含有する製剤を皮膚に塗布すると間もなく薬物の結晶が析出するため、かえって薬物の吸収性が妨げられたり、閉塞機材による閉塞がなされた場合は使用感が著しく損なわれてしまう上、粘着剤による皮膚のかぶれなどの好ましくない皮膚反応を引き起こし易く実用的でない。また、被膜形成剤を配合した製剤においては、被膜形成剤が水溶性の場合は汗などによって被膜が散逸し易く、また、被膜形成剤が非水溶性の場合は、非水溶性被膜形成剤が往々にして剛性が高く脆いため、被膜が割れて薬物が皮膚から剥離脱落し易い傾向にあり、薬物の角質層内に於ける貯留の改善に関しては大きな問題があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 従って本発明の目的は、抗真菌剤を効率よく角質層内に貯留させ得る皮膚真菌治療用の皮膚外用剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 かかる実状に鑑み、本発明者らは角質層内に抗真菌剤を貯留させ得る製剤について鋭意検討を重ねた結果、2種類以上の被膜形成剤を配合し、且つ可塑剤の被膜形成剤に対する割合が重量比で2.2～5となるように可塑剤を配合することにより、柔軟性に優れ、且つ閉塞性と角質層内に薬物を浸透させる作用に優れた製剤が得られることを見出し、発明を完成させた。

【0006】 即ち、本発明は2種以上の被膜形成剤1～5重量%、水1～10重量%、可塑剤2.2～2.5重量%、抗真菌剤0.1～5重量%及びアルコール50～95重量%を含有し、且つ可塑剤の被膜形成剤に対する割合が重量比で2.2～5であることを特徴とする皮膚外用剤を提供するものである。

【0007】 ここで、本発明で用いる被膜形成剤としては、水溶性の低い被膜形成剤であれば特に限定されないが、エチルセルロース、ポリビニルブチラート、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート、メタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー、メタアクリル酸ジエチルアミノエチルメタアクリル酸メチルコポリマー、メタアクリル酸エチルメタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタアクリル酸メチルメタアクリル酸ブチルメタアクリル酸ジエチルアミノエチルコ

ポリマー、メタアクリル酸アクリル酸エチルコポリマー、アクリル酸エチルメタアクリル酸メチルメタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルコポリマー、メタアクリル酸メチルアクリル酸エチルコポリマーから選ばれる2種以上を使用することが好ましい。本発明においては、これらの被膜形成剤を2種以上組み合わせて使用することが必要である。その理由は、1種だけの被膜形成剤を使用した場合には形成される被膜が硬く且つ割れ易いため、割れて皮膚から脱落するが、2種以上を組み合わせて用いると被膜の剛性が抑制され、脱落が防止できるためである。これらの被膜形成剤の組み合わせとしては、エチルセルロース等のセルロース類とメタクリル酸メタクリレートコポリマー、メタクリレートコポリマー、メタクリル酸アクリレートコポリマー等のコポリマーとの組み合わせが好ましい。これらの被膜形成剤で最も好ましい組み合わせはエチルセルロースとメタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマーである。

【0008】これら被膜形成剤の配合量は皮膚外用剤全量の1~5重量%（以下、単に%で示す）、特に3.5~4.5%とすることが好ましい。配合量が1%未満では被膜形成性が十分ではなく、また、5%を超えても閉塞性が変わらないばかりか皮膚が厚くなりすぎるため、塗布した製剤が皮膚から脱落し易くなる。

【0009】更に、エチルセルロースとメタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマーの組み合わせに於いて、この二つの被膜形成剤の重量比を5:1~8:1とすることが好ましい。この重量比で被膜形成剤を配合することにより、皮膚に塗布した場合に適度な剛性と柔軟性を持つ剥離しにくい被膜を形成する皮膚外用剤を得ることができる。

【0010】本発明の皮膚外用剤に配合する水は2種以上の被膜形成剤を相溶させる作用を持っており、本発明に於いて不可欠の要素である。水が適切な相溶作用を発揮するためには、皮膚外用剤全量に対して1~10%、特に3~6%とすることが好ましい。水の量が1%未満では相溶作用が期待できず、また、10%を超えると分離などを引き起こし、皮膚外用剤の系の不安定化の原因となる。

【0011】本発明の皮膚外用剤に配合する可塑剤としては、被膜に柔軟性を与える得るものであれば特に限定されないが、多塩基酸のエステル、多価アルコール又は多価アルコールのエステルが好適である。かかる可塑剤としては、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチル、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、グリセリルモノオレート等が例示できる。このうち特にアジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、フタル酸ジエチル、クエン酸トリエチルを用いることが好ましい。

【0012】かかる可塑剤の配合量は、被膜形成剤に對

して重量比で2.2~5、特に2.3~3、従って、皮膚外用剤全量に対して2.2~25%、特に8~13.5%であることが好適である。可塑剤が皮膚形成剤の2.2倍量未満であると剛性のある被膜となるため皮膚から剥離し易くなり、また、5倍量を超えると被膜形成を阻害するばかりか、分離などを引き起こし、皮膚外用剤の系の不安定化の原因となる。

【0013】本発明の皮膚外用剤に於ける抗真菌剤としては、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸イソコナゾール、ピロールニトリン、トルナフテート、ピフマシシ、トリコマイシシ、シクロピロクスオクラミン、エキサラミド、ハロプロジンなどが好適に使用される。これらは1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。この抗真菌剤の配合量は抗真菌剤の種類により、安全性と抗真菌作用を勘案して決められるものであるが、皮膚外用剤全量の0.1~5%、特に0.8~1.5%とすることが好ましい。

【0014】本発明の皮膚外用剤に配合するアルコールとは、低鎖長のアルキル基を有するアルコールであり、具体的にはメタノール、エタノール、ノルマルプロパノール、イソプロパノール、ノルマルブタノール、t-ブチルアルコール等の炭素数1~4のアルコールが例示できる。これらは1種を単独でも2種以上を混合して用いることもできるが、安全性及び皮膚浸透性の観点から、特にエタノール及び又はイソプロパノールを用いることが好ましく、最も好適なのはエタノールを単独で用いることである。アルコールの配合量は皮膚外用剤全量の50~95%、特に60~80%とすることが好ましい。配合量が50%未満では被膜形成剤が十分に溶解しないため、薬物の角質層への浸透性が悪くなるなどの不都合があり、また配合量が90%を超えると他の成分の自由度が制限され過ぎることとなる。

【0015】本発明の皮膚外用剤として特に好ましい成分及びその含有割合は、被膜形成剤としてエチルセルロース1~4%、特に2.9~4%及びメタアクリル酸メタアクリル酸メチルコポリマー0.1~1%、特に0.4~0.8%、水1~10%、特に3~6%、可塑剤2.5~25%、特に8~13.5%、抗真菌剤としてクロトリマゾール0.1~2%、特に0.8~1.5%、アルコールとしてエタノール50~95%、特に60~80%である。

【0016】本発明の皮膚外用剤には、これらの必須成分以外に通常の皮膚外用剤で用いられる任意成分を本発明の効果を損なわない範囲に於いて配合することができる。任意成分としては、例えばpH調整剤、界面活性剤、増粘剤、メチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤、ベンゾフェノン誘導体、アミノ安息香酸誘導体等の紫外線吸収剤、アトコフェロール、BHT等の抗酸化剤、香料などが挙げられる。更に、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤、クロタミトン等の鎮痛剤、グリチ

ルレチン酸等の抗炎症剤、局所麻酔剤などのような皮膚真菌症に伴う炎症などの付随症状を緩和或いは治療する成分を配合することもできる。これらの必須成分及び任意成分より本発明の皮膚外用剤を製造するには、通常の方法を用いて行えばよく、例えば、これら成分を秤量し、加熱攪拌して溶解させた後、冷却するなどの方法を採用することができる。

【0017】

【実施例】以下、実施例を挙げて更に詳しく本発明について説明するが、本発明がこれら実施例に限定されないことはいうまでもない。

【0018】実施例1～3及び比較例1～3

表1に示す成分を秤量し、80℃に加熱攪拌して溶解\*

成 分 (%)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	比較例 1	比較例 2	比較例 3
アジピン酸ジイソプロピル	11	11	5	11	5	11
エチルセルロース	4.5	3.5	0.5	5	1	0
メタアクリル酸メタアクリル酸 メチルコポリマー	0.5	0.5	0.5	0	0	5
クロトリマゾール	3	1	0.5	3	0.5	3
ジフェンヒドラミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水	4	4	4	4	4	4
エタノール	76.5	79.5	89	76.5	89	73.5
剥 離 試 験	—	—	—	+	++	++

【0020】実施例4～7及び比較例4～5

表2に示す成分を秤量し、実施例1～3と同様にして実施例4～7及び比較例4～5の皮膚外用剤を得た。これらの溶状を目視で観察したところ、水を含んでいない比較例4～5の皮膚外用剤は何れもやや白濁しており均一※

※性に問題があったが、実施例4～7の皮膚外用剤は何れも無色透明で均一性に優れたものであった。結果を表2に示す。

【0021】

【表2】

成 分 (%)	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	比較例 4	比較例 5
アジピン酸ジイソプロピル	15	10	5	11	11	11
エチルセルロース	4.5	3.5	0.5	4.5	1	4
メタアクリル酸メタアクリル酸 メチルコポリマー	0.5	0.5	0.5	0.5	4	1
クロトリマゾール	3	1	0.5	3	0.5	3
ジフェンヒドラミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
水	10	5	1	1	0	0
エタノール	66.5	79.5	92	79.5	83	80.5
溶 状	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	やや白濁	やや白濁

【0022】実施例8～12

表3に示す成分を秤量し、実施例1～3と同様にして実施例8～12の皮膚外用剤を得た。併せて実施例1～3と同様にして剥離性の評価を行った。結果を表3に示

す。表3から、表3に示すいずれの可塑剤を用いても本発明の効果を阻害しないことが分かる。

【0023】

【表3】

成 分 (%)	実施例 8	実施例 9	実施例10	実施例11	実施例12
エチルセルロース	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
メタアクリル酸メタアクリル酸 メチルコポリマー	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
クロトリマゾール	1	1	1	1	1
ジフェンヒドラミン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
グリチルレチン酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
クエン酸	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
水	4	4	4	4	4
エタノール	80	80	80	80	80
アジピン酸ジイソプロピル	9	0	0	0	0
セバシン酸ジエチル	0	9	0	0	0
フタル酸ジエチル	0	0	9	0	0
グリセリルモノオレート	0	0	0	9	0
クエン酸トリエチル	0	0	0	0	9
剥 離 試 験	—	—	—	—	—

## 【0024】実施例13

比較例1及び実施例8で得られた皮膚外用剤について、モルモットを用いた角質層内薬物貯留性試験を行った。即ち、検体0.1mlをクローズドパッチしたハートレイ系白色種モルモット（雄性、300～350g）を一定時間ごとに屠殺して背部皮膚を剥離し、直径30mmの円形にパンチで打ち抜き、30mlのメタノール中に浸漬して超音波を3分間かけ、その後24時間浸漬し、\*

20\*再び超音波に3分間かけて抽出した後、メスフラスコへ洗い込み50mlにメスアップしてHPLCにより貯留しているクロトリマゾールの量を定量した。結果を表4に示す。表4から、実施例8の皮膚外用剤は、抗真菌剤を角質層内に高濃度に且つ長時間貯留させていることが分かる。

【0025】

【表4】

サンプル	スタート時 ( $\mu\text{g}/\text{site}$ )	9時間後 ( $\mu\text{g}/\text{site}$ )	24時間後 ( $\mu\text{g}/\text{site}$ )
実施例8	0	30	50
比較例1	0	7	13

## 【0026】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、抗真菌剤を高濃度に且つ長時間、即ち極めて効率的に、角質層内に貯留

させることができるので、真菌症の治療に大変有益なものである。